

# Antitrombóticos: investigación y aplicaciones en la atención médica

## *Antithrombotics: Research and applications in healthcare*

---

Cristhian Gabriel Marín Ortega <sup>a</sup>

---

- a. Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Dr. Domingo Guzmán Lander, Barcelona, Anzoátegui- Venezuela. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8379-1941>

[DOI: 10.22517/25395203.25521](https://doi.org/10.22517/25395203.25521)

**Resumen:** los antitrombóticos son fármacos que se utilizan para prevenir la formación de coágulos sanguíneos, también conocidos como trombos. Estos coágulos pueden causar graves problemas de salud, como infartos o enfermedades cerebrovasculares. En este artículo se analizan diferentes tipos de antitrombóticos, como los antiplaquetarios y los anticoagulantes, y se discuten sus mecanismos de acción. Además, se examinan los beneficios y los riesgos asociados con el uso de antitrombóticos. Por un lado, estos fármacos pueden reducir el riesgo de eventos tromboticos, lo que puede ser especialmente beneficioso en pacientes con condiciones de alto riesgo, como aquellos que han sufrido un infarto o que tienen fibrilación auricular. Por otro lado, también se discuten los posibles efectos secundarios de los antitrombóticos, como el aumento del riesgo de sangrado. Además, se proporcionan pautas para su uso seguro en diferentes escenarios clínicos. Finalmente, se abordan las estrategias de monitoreo y ajuste de la dosis de estos medicamentos para garantizar su eficacia y seguridad en los pacientes.

**Palabras clave:** antitrombóticos, antiagregantes, anticoagulantes, fibrinólisis, coagulación sanguínea, eventos cardiovasculares.

**Abstract:** Antithrombotics are drugs used to prevent the formation of blood clots, also known as thrombi. These clots can cause serious health problems, such as heart attacks or strokes. Different types of antithrombotics, such as antiplatelets and anticoagulants, are analyzed and their mechanisms of action are discussed. Additionally, the benefits and risks associated with the use of antithrombotics are examined. On the one hand, these drugs can reduce the risk of thrombotic events, which may be especially beneficial in patients with high-risk conditions, such as those who have suffered a heart attack or who have atrial fibrillation. On the other hand, the possible

side effects of antithrombotics, such as the increased risk of bleeding, are also discussed and guidelines for their safe use in different clinical scenarios are provided. Additionally, monitoring and dose adjustment strategies for these medications are addressed to ensure their effectiveness and safety in patients.

**Key words:** Antithrombotics, Antiplatelets, Anticoagulants, Fibrinolysis, Blood coagulation, Cardiovascular events

### **Introducción**

Los fármacos antitrombóticos son cruciales en la atención sanitaria debido a su papel en la prevención y el tratamiento de los trastornos tromboembólicos. Se pueden clasificar en dos categorías principales: agentes antiplaquetarios y anticoagulantes. Además, los antitrombóticos pueden tener efectos fibrinolíticos, previniendo aún más la formación de coágulos sanguíneos. Estos medicamentos encuentran diversas aplicaciones en la atención sanitaria, incluida la prevención y tratamiento de trastornos tromboembólicos y el tratamiento perioperatorio. Sin embargo, el uso de antitrombóticos conlleva posibles efectos secundarios y reacciones adversas, como complicaciones hemorrágicas, reacciones alérgicas e interacciones medicamentosas. Por lo tanto, la monitorización y los ajustes de dosis son esenciales, siendo consideraciones clave la monitorización de laboratorio y los ajustes de dosis en poblaciones especiales. Si bien los antitrombóticos tienen beneficios importantes, existen ciertas contraindicaciones y precauciones que deben considerarse para garantizar la seguridad del paciente. La investigación y el desarrollo en este campo continúan explorando nuevos agentes y avances en los sistemas de administración de fármacos.

### **Definición y propósito**

Los fármacos antitrombóticos son medicamentos que se utilizan para prevenir y tratar la trombosis, que es la formación de coágulos sanguíneos en el sistema circulatorio. La trombosis puede llevar a complicaciones graves de salud e incluso a la muerte. Estos fármacos actúan interfiriendo con los procesos involucrados en la formación de coágulos, como la adhesión plaquetaria, activación y agregación, así como la formación de fibrina. El propósito de los fármacos antitrombóticos es reducir el riesgo de eventos tromboticos, como ataques cardíacos y enfermedades cerebrovasculares (EVC), al tiempo que equilibra el riesgo potencial de sangrado. Se clasifican en dos tipos: fármacos anticoagulantes, que se dirigen a enzimas involucradas en el proceso de coagulación; fármacos antiplaquetarios, que actúan so-

bre los receptores plaquetarios. El desarrollo de fármacos antitrombóticos más nuevos tiene como objetivo mejorar su eficacia, seguridad y previsibilidad de los efectos (1, 2, 3, 4).

### **Importancia en la atención sanitaria**

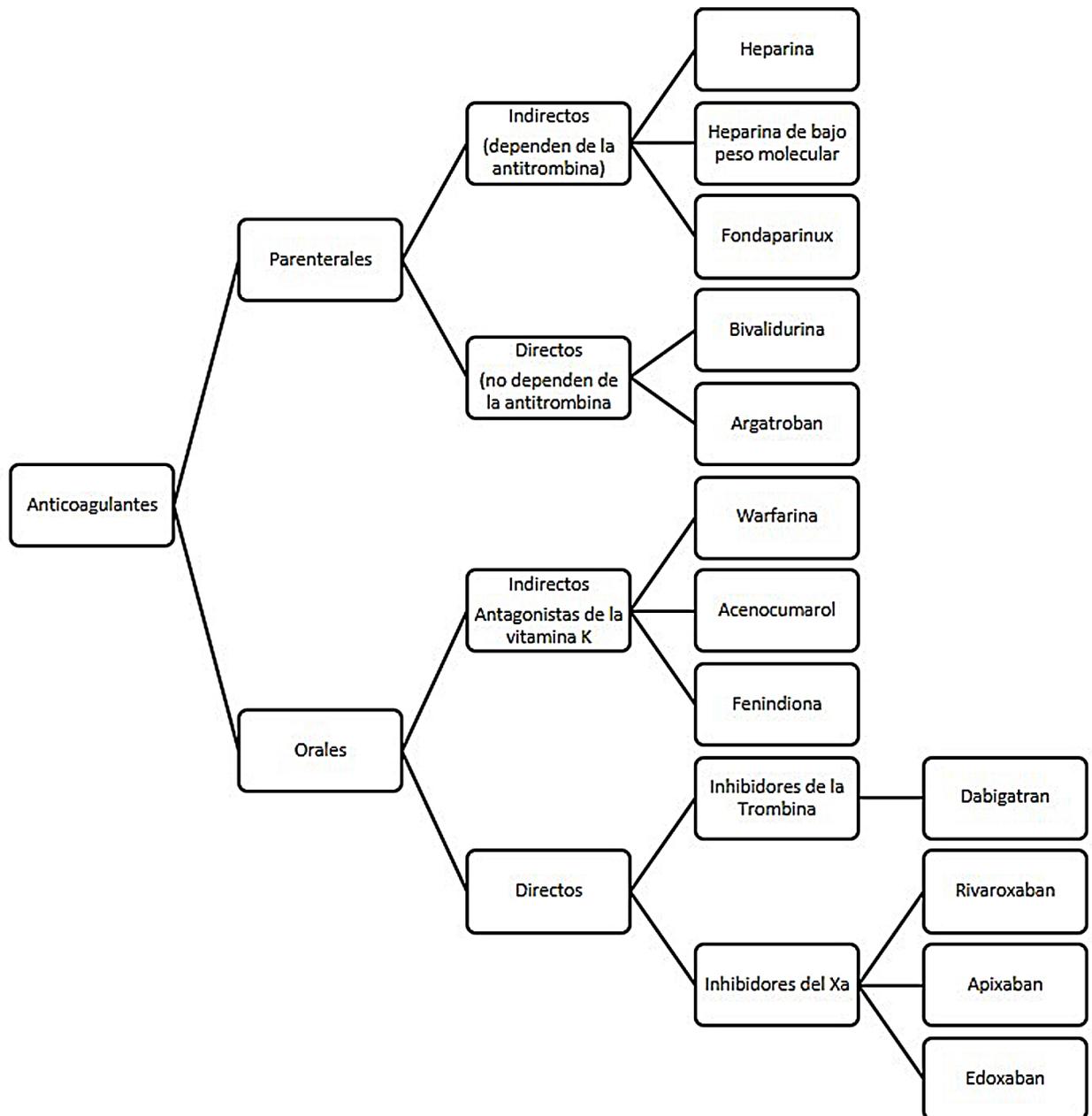
Los fármacos antitrombóticos juegan un papel crucial en la atención médica al prevenir y tratar complicaciones tromboticas como trombosis arterial, tromboembolismo venoso y complicaciones tromboticas asociadas a plaquetas. Estos medicamentos son especialmente relevantes en pacientes con enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, la fibrilación auricular y la trombosis venosa profunda, ya que ayudan a prevenir eventos tromboticos que pueden poner en peligro la vida del paciente. Además, los antitrombóticos desempeñan un papel crucial en la prevención de la formación de coágulos durante procedimientos médicos y quirúrgicos, como cirugías cardíacas, reemplazo de articulaciones y colocación de stents. Estos fármacos ayudan a mantener un equilibrio entre los sistemas procoagulante y anticoagulante, el cual se ve interrumpido en condiciones patológicas como trombosis o sangrado patológico. Se utilizan para prevenir la pérdida de sangre y reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedades tromboembólicas. Normalmente, se prescriben para modular la hemostasia y prevenir la trombosis tanto arterial como venosa. Se han utilizado durante décadas, y los avances en su comprensión y uso han llevado a mejoras significativas en el tratamiento de enfermedades tromboticas. No obstante, el uso de estos fármacos también plantea desafíos, como el riesgo de sangrado durante procedimientos invasivos, lo que requiere un manejo perioperatorio cuidadoso (3, 5, 6, 7, 8, 9).

### **Tipos de antitrombóticos**

Los fármacos antitrombóticos se dividen en dos tipos: agentes antiplaquetarios y anticoagulantes. Los fármacos anticoagulantes se dirigen principalmente a las enzimas, mientras que los fármacos antiplaquetarios actúan sobre los receptores plaquetarios, y los fármacos fibrinolíticos actúan sobre el fibrinógeno. Los medicamentos anticoagulantes incluyen enoxaparina, fondaparinux, warfarina, acenocumarol y fenprocoumon. Los anticoagulantes orales de acción directa como el apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán, se utilizan para prevenir el ictus y la embolia sistémica. Tienen indicaciones específicas y se utilizan especialmente en pacientes que no pueden seguir un control adecuado de los anticoagulantes antivitamina K o que tienen un alto riesgo de hemorragia o trombosis. Los fármacos an-

tiplaquetarios incluyen clopidogrel, prasugrel y ticagrelor o el ácido acetil salicílico y actúan impidiendo la agregación de las plaquetas y reduciendo la formación de coágulos sanguíneos. Se utilizan para prevenir eventos tromboticos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria (1, 2, 10, 11, 12, 13, 14).

**Figura 1.** Tipos de anticoagulantes



**Tabla 1 .** Tipos de antiplaquetarios

<b>Antiplaquetarios</b>
<b>Inhibidores de la Ciclooxygenasa -1 (COX-1)</b>
Ácido Acetil Salicílico
<b>Antagonistas del receptor P2Y12</b>
<b>Tienopiridinas:</b> Clopidogrel, Prasugrel
<b>No Tienopiridina:</b> Ticagrelor
<b>Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa</b>
Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban

**Tabla 2.** Tabla de fibrinolíticos

<b>Fibrinolíticos</b>	
<b>1ª generación</b>	Estreptoquinasa Uroquinasa
<b>2ª generación</b>	Activador tisular del Plasminógeno rt-PA Complejo activador SK-Plasminógeno (APSAC) Prouroquinasa
<b>3ª generación</b>	Reteplassa TNK

### **Agentes antiplaquetarios**

Los agentes antiplaquetarios son fármacos que previenen la formación y crecimiento de coágulos sanguíneos al inhibir la agregación plaquetaria. Son cruciales en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares. Estos agentes se dirigen a diferentes fases de la trombogénesis, incluyendo la adhesión plaquetaria, activación y agregación. Los agentes antiplaquetarios actualmente disponibles incluyen el ácido acetil salicílico, inhibidores P2Y12 basados en tienopiridina y antagonistas de glicoproteína (GP) IIB/IIIa. Los inhibidores de la aspirina y P2Y12 inhiben la activación plaquetaria, mientras que los antagonistas de GP IIB/IIIa inhiben la agregación plaquetaria. No obstante, los antagonistas de GP IIB/IIIa se asocian con un mayor riesgo de hemorragia. Estos agentes se dirigen a diversos receptores

de superficie plaquetaria y vías de señalización intracelular implicadas en la activación plaquetaria y trombosis. El desarrollo de nuevos agentes antiplaquetarios tiene como objetivo reducir el riesgo de sangrado mientras se mantiene una eficacia óptima (8, 10, 15, 16, 17, 18)

### **Anticoagulantes**

Los anticoagulantes son sustancias químicas que previenen la coagulación o prolongan el tiempo de coagulación al suprimir las funciones o síntesis de factores de coagulación en la sangre. Se utilizan para prevenir o curar el tromboembolismo venoso (TEV). Los anticoagulantes interrumpen la coagulación al interferir en varios puntos de la cascada de coagulación. Disminuyen la actividad de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y de las proteínas anticoagulantes. Los anticoagulantes no lisan los coágulos existentes, pero previenen la formación de trombos y ralentizan la extensión de un coágulo existente. Se prescriben para tratar enfermedades tromboembólicas tanto arteriales como venosas. El equilibrio entre los sistemas procoagulante y anticoagulante se altera en condiciones patológicas, y se utilizan anticoagulantes para restablecer este equilibrio (2, 14, 19).

### **Mecanismos de Acción**

#### **Inhibición de factores de coagulación**

Existen diferentes tipos de anticoagulantes con diversos mecanismos de acción y propiedades farmacológicas. La heparina no fraccionada, introducida en la década de 1930, fue el primer gran avance en la terapia anticoagulante. Su actividad anticoagulante se atribuye principalmente a su interacción con la antitrombina, potenciando su acción inhibitoria sobre los factores de coagulación. Esta interacción se produce a través de cambios conformacionales inducidos por la unión de heparina, lo que lleva a la exposición de exositos sobre antitrombina que se unen directamente a las enzimas diana. La heparina también exhibe actividades no anticoagulantes, incluyendo efectos antiinflamatorios, antivirales y antitumorales. Los mecanismos subyacentes a estas actividades no anticoagulantes todavía no se comprenden completamente (1, 13, 20)

La warfarina es un compuesto de derivados orgánicos de cumarina y se utiliza como anticoagulante. Funciona inhibiendo la síntesis de vitamina K en el hígado, lo que bloquea la síntesis de factores de coagulación sanguínea dependientes de la vitamina K. (2, 19, 20)

Los nuevos anticoagulantes orales, también conocidos como anticoagulantes orales directos (DOAC), actúan inhibiendo directamente factores es-

pecíficos involucrados en la cascada de coagulación, bloqueando proteínas específicas, ya sea trombina o factor Xa, resultando en efectos anticoagulantes. El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina (Factor IIa), mientras que rivaroxaban, apixaban y edoxaban inhiben directamente el Factor X activado (FXa). Tienen una vida media relativamente corta, un inicio rápido de acción y no requieren monitoreo rutinario de laboratorio. La farmacología de estos nuevos fármacos no es homogénea, y existen diferencias entre los agentes directos anti-Xa y anti-IIa. Se eliminan principalmente a través de vías renales o biliar-fecales. Tienen interacciones farmacológicas limitadas, principalmente con la glicoproteína P y/o el citocromo P3A4. A diferencia de los antagonistas de la vitamina K, los DOAC tienen una menor propensión a las interacciones de alimentos y medicamentos. Se ha demostrado que son al menos tan eficaces como los antagonistas de la vitamina K para la prevención y el tratamiento de la trombosis, con un menor riesgo de hemorragia potencialmente mortal ( ver tabla 3) (2, 5, 12, 13, 14, 19, 22).

**Tabla 3.** Comportamiento de factores de coagulación

Grupo/ Fármaco	Blanco molecular	Vía de administración	Monitoreo	Vida media (horas)	Eliminación	Antídoto
Heparina no fraccionada	Antitrombina	EV/SC	TTP	1-15	Sistema reticuloendotelial + renal	Sulfato de Protamina
Heparina de bajo peso molecular	Antitrombina	EV/SC	Factor Xa	5	Renal	Dializable Sulfato de Protamina
Fondaparinux	Antitrombina	EV/SC	Factor Xa	17-21	Renal	Dializable
Antagonistas de la vitamina K (Ej. Warfarina)	Factor II, VII, IX, X	VO	INR	20-60	Hepática	Vitamina K
Inhibidor directo de la Trombina (Bivalidurina)	Trombina	EV	TTP, TCA	1-15	Renal + Proteolítica	N/A
Inhibidor directo del factor IIa	Factor IIa	VO	N/A	12-17	Renal + glucoronidación	Idarucizumab
Inhibidor directo del factor Xa	Factor Xa	VO	N/A	5-9	Renal + metabólica + Digestiva	Andexanet alfa, complejos concentrados de Protrombina

### **Inhibición de la activación plaquetaria**

Las plaquetas desempeñan un papel clave en la hemostasia y su activación puede conducir a la formación de un trombo. Los fármacos antitrombóticos que se dirigen a la activación plaquetaria inhiben la agregación y adhesión de las plaquetas, reduciendo así el riesgo de formación de coágulos. Estos fármacos pueden dirigirse a diversos receptores y vías de señalización implicados en la activación plaquetaria, como el receptor P2Y<sub>12</sub>, el receptor de la glicoproteína IIb/IIIa y la producción de tromboxano A<sub>2</sub>. Otro enfoque es el uso de IL-37, que atenúa directamente la activación plaquetaria y la formación de trombos a través del receptor IL-1R8. La IL-37 inhibe la agregación plaquetaria, la liberación de ATP en gránulos densos, la exposición a P-selectina, la activación de la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, la diseminación plaquetaria y la retracción del coágulo. Otro objetivo potencial para inhibir la activación plaquetaria es SIRT6, que regula la función plaquetaria y la trombosis. La delección de SIRT6 aumenta la agregación plaquetaria, la liberación de partículas densas, la activación de la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 y la trombosis, mientras que la activación de SIRT6 suprime estos efectos. Al interferir con estas vías, disminuyen eficazmente la activación plaquetaria y ayudan a mantener el flujo sanguíneo normal, reduciendo el riesgo de eventos tromboembólicos. Algunos agentes antiplaquetarios de uso común incluyen el ácido acetil salicílico, clopidogrel y ticagrelor (1, 8, 10, 15, 16, 18, 23, 24).

### **Efectos fibrinolíticos**

Los efectos fibrinolíticos son un aspecto crucial de la terapia antitrombótica. La fibrinólisis, el proceso de descomposición de los coágulos sanguíneos, se logra mediante la activación del plasminógeno en plasmina. Esto puede verse facilitado por varios medicamentos, como los activadores tisulares del plasminógeno (tPA) y la estreptoquinasa. Estos agentes mejoran la conversión de plasminógeno en plasmina, lo que lleva a la disolución de la fibrina. Los efectos fibrinolíticos son particularmente útiles en el tratamiento de eventos trombóticos agudos, como el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular de origen isquémico, donde la rápida disolución del coágulo es esencial para restablecer el flujo sanguíneo y prevenir el daño tisular. Además, los fibrinolíticos se pueden utilizar en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, ayudando en la resolución de estas afecciones potencialmente mortales. Los fármacos con efecto fibrinolítico incluyen: Activador tisular del plasminógeno (tPA): es un medicamento utilizado para disolver coágulos de sangre en casos de

accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y tromboembolismo pulmonar; Estreptoquinasa: es otro fármaco fibrinolítico utilizado para disolver coágulos de sangre en casos de infarto de miocardio y tromboembolismo pulmonar; Anistreplasa: es un fármaco fibrinolítico utilizado para disolver coágulos de sangre en casos de infarto de miocardio; Uroquinasa: es un fármaco fibrinolítico utilizado para disolver coágulos de sangre en casos de infarto de miocardio (3, 9, 12, 15).

### Indicaciones y dosis

Los anticoagulantes comúnmente se prescriben para prevenir o tratar el tromboembolismo venoso. Se utilizan para la prevención de EVC en pacientes con fibrilación auricular no valvular, trombopprofilaxis tras procedimientos mecánicos cardíacos, y en pacientes con ventrículo izquierdo severamente dilatado y contraste de eco espontáneo que hayan sufrido un EVC isquémico anteriormente. También son el pilar de la terapia para la prevención y tratamiento de la trombosis arterial y venosa. Los anticoagulantes más nuevos, los DOAC, han demostrado una seguridad y eficacia superiores en ciertas condiciones, como la fibrilación auricular no valvular y el tromboembolismo venoso. Sin embargo, el uso de anticoagulantes en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas y dispositivos de asistencia ventricular izquierda está contraindicado debido al daño potencial (5, 6, 11, 12, 16, 18). Para consulta de las dosis ver tabla 4:

**Tabla 4.** Dosificación de antitrombóticos

<b>Heparinas de Bajo Peso Molecular</b>	
<b>Enoxaparina</b>	1mg/Kg cada 12 horas
<b>Tinzaparina</b>	175 UI/Kg diarios
<b>Bemiparina</b>	115 UI/Kg diarios
<b>Antagonistas de la Vitamina K</b>	
<b>Warfarina</b>	1-5mg diarios ajustados al INR
<b>Acenocumarina</b>	2-4mg diarios ajustados al INR
<b>Anticoagulantes Orales Directos</b>	
<b>Rivaroxaban</b>	20mg diarios
<b>Apixaban</b>	5mg cada 12 horas
<b>Dabigatran</b>	150mg cada 12 horas
<b>Edoxaban</b>	60mg diarios
<b>Agentes Antiplaquetarios</b>	
<b>Ácido Acetil Salicílico</b>	75-100mg diarios
<b>Clopidogrel</b>	75mg diarios
<b>Prasugrel</b>	5-10mg diarios
<b>Ticagrelor</b>	90mg cada 12 horas

## Manejo perioperatorio

El tratamiento perioperatorio implica una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos asociados con su uso en pacientes quirúrgicos. El objetivo principal es prevenir eventos tromboembólicos durante y después de la cirugía, minimizando al mismo tiempo el riesgo de sangrado excesivo. Es necesario tener en cuenta varios factores, como el tipo de cirugía, las afecciones médicas subyacentes del paciente y el agente antitrombótico específico que se utiliza. Las estrategias para el manejo perioperatorio de los antitrombóticos incluyen la interrupción temporal o el ajuste de la dosis del medicamento, el tratamiento puente con antitrombóticos alternativos y el uso de medidas hemostáticas locales. La estrecha monitorización de los parámetros de coagulación y los signos clínicos de hemorragia es crucial para garantizar resultados perioperatorios óptimos. El manejo perioperatorio eficaz de los antitrombóticos requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a cirujanos, anestesiólogos y hematólogos, con un enfoque en la atención individualizada del paciente (2, 7, 26). En la tabla 5 se describe el manejo perioperatorio:

**Tabla 5.** Manejo perioperatorio

DOAC	Riesgo	Interrupción Pre-procedimiento						Cirugía - Día 0	Reanudación Post-procedimiento			
		Día -6	Día -5	Día -4	Día -3	Día -2	Día -1		Día +1	Día +2	Día +3	Día +4
Apixabán	Alto											
	Moderado/Bajo											
Dabigatrán CICr ≥ 50ml/min	Alto											
	Moderado/Bajo											
Dabigatrán CICr < 50ml/min	Alto											
	Moderado/Bajo											
Edoxabán	Alto											
	Moderado/Bajo											
Rivaroxabán	Alto											
	Moderado/Bajo											



No administrar DOAC en este intervalo

## **Efectos secundarios y reacciones adversas**

Los efectos secundarios y reacciones adversas de los antitrombóticos abarcan varias complicaciones potenciales. Un problema común es el sangrado, que puede variar desde pequeños hematomas hasta hemorragias graves. También son posibles reacciones alérgicas, con síntomas que van desde una erupción leve hasta una anafilaxia potencialmente mortal. Además, los antitrombóticos pueden interactuar con otros medicamentos, lo que reduce la eficacia o aumenta el riesgo de efectos secundarios. Es importante considerar las contraindicaciones y precauciones al prescribir terapia antitrombótica, ya que ciertas condiciones o poblaciones de pacientes pueden ser más propensas a sufrir efectos adversos.

### **Complicaciones hemorrágicas**

Las complicaciones hemorrágicas es la reacción adversa más común asociada con el uso de medicamentos antitrombóticos. Es importante que los proveedores de atención médica controlen de cerca a los pacientes que reciben antitrombóticos para detectar cualquier signo o síntoma de sangrado, como hemoptisis, sangre en heces, hematuria, equimosis diseminada, hasta hemorragia intracraneal. Además, se debe educar a los pacientes sobre los riesgos potenciales y recomendarles que busquen atención médica inmediata si experimentan algún sangrado inusual. A pesar del riesgo de complicaciones hemorrágicas, los beneficios de la terapia antitrombótica a menudo superan los daños potenciales en pacientes con riesgo de sufrir trastornos tromboembólicos.<sup>2, 10, 12, 13, 19, 21, 22</sup>

### **Reacciones alérgicas**

Las reacciones alérgicas son un posible efecto secundario. Estas reacciones pueden variar en gravedad, desde erupción leve y prurito hasta anafilaxia potencialmente mortal. Los síntomas comunes de las reacciones alérgicas incluyen urticaria, edema, disnea e hipotensión. En casos de reacciones alérgicas graves, es necesaria una intervención médica inmediata y se debe suspender el medicamento. A los pacientes con alergia conocida a un agente antitrombótico específico se les debe indicar un tratamiento alternativo para prevenir los riesgos (2, 13, 21).

### **Interacciones con otros fármacos**

Los fármacos antitrombóticos pueden interactuar con otros medicamentos, lo que lleva a posibles interacciones fármaco-fármaco (DDI). Por ejemplo, los antitrombóticos utilizados en el tratamiento del virus de la hepatitis C pueden tener DDI significativos con medicamentos antivirales. Los antiin-

flamatorios no esteroideos utilizados concomitantemente con antitrombóticos pueden aumentar el riesgo de hemorragia y tromboembolismo. Los medicamentos antitrombóticos herbales, como Danshen-Chuanxiong, pueden interactuar con los fármacos cardiovasculares occidentales, afectando las vías antitrombóticas. Los derivados de cumarina y la warfarina, son altamente interactivos con otros fármacos, lo que resulta en hiperprotrombinemia: los antibióticos se han asociado con eventos de sangrado en pacientes en tratamiento con warfarina, particularmente en adultos mayores y aquellos que se sometieron a cirugía de reemplazo valvular. El uso de fármacos anticancerígenos de la fluoropirimidina, como el 5-fluorouracilo (5-FU) y la capecitabina, puede potenciar su eficacia, lo que lleva a un tiempo prolongado de protrombina y un tiempo de tromboplastina parcial activado. Las hierbas medicinales también tienen el potencial de interactuar con la warfarina, con 84% de ellas aumentando su efecto y el riesgo de sangrado. Adicionalmente, los fármacos que modifican el citocromo 2C9, 3A4, o ambos, así como los modificadores de la p-glicoproteína, pueden interactuar con la warfarina y otros anticoagulantes orales directos. En el manejo de la trombosis asociada al cáncer, los DOAC pueden tener DDI farmacocinéticos importantes con terapias contra el cáncer, lo que requiere una cuidadosa consideración. El uso simultáneo con Rifampicina, Colestiramina, Ciclosporina A, Poliestereno sulfonato cálcico o Fenitoína, tienden a disminuir su efecto (2, 5, 10, 16, 20, 21, 27, 28, 29).

### **Monitoreo y ajustes de dosis**

La monitorización y los ajustes de dosis son esenciales para el uso seguro y eficaz de los antitrombóticos. El seguimiento de laboratorio ayuda a evaluar la eficacia del fármaco y garantizar que se mantengan los niveles terapéuticos. Esto es particularmente importante para los anticoagulantes, ya que permite ajustar las dosis para lograr el efecto anticoagulante deseado y minimizar el riesgo de hemorragia. Poblaciones especiales, como pacientes de edad avanzada o aquellos con insuficiencia renal, pueden requerir ajustes de dosis para tener en cuenta las diferencias en el metabolismo o la eliminación del fármaco. También es necesaria una estrecha vigilancia durante las transiciones entre diferentes terapias antitrombóticas para evitar superposiciones o una anticoagulación insuficiente. Al monitorear periódicamente a los pacientes y realizar los ajustes de dosis adecuados, los proveedores de atención médica pueden maximizar los beneficios del tratamiento antitrombótico y al mismo tiempo minimizar el riesgo de eventos adversos.

Para los antagonistas de la vitamina K como la warfarina, el tiempo de protrombina de Fiix (Fiix-PT) se ha introducido como un PT modificado que no se ve afectado por variaciones en el factor VII, lo que lleva a un mejor tiempo en el rango y a una reducción del tromboembolismo. En el tratamiento responsable de las enfermedades crónicas, el ajuste de dosis de los fármacos se puede hacer utilizando modelos matemáticos y teoría de control, tomando en cuenta la sensibilidad individual y las influencias externas. Los DOAC pueden no requerir pruebas de laboratorio para ajustar la dosis, pero hay casos en que la medición en laboratorio del efecto anticoagulante del fármaco puede ser útil, como antes del inicio del tratamiento o en casos de eventos hemorrágicos o trombóticos. En el caso de la tromboprofilaxis farmacológica prevalece la dosificación no ajustada basada en el índice de masa y el peso corporal total, especialmente en pacientes críticamente enfermos (2, 10, 11, 12, 14, 16, 20, 21, 22).

### **Monitoreo de laboratorio**

Implica pruebas periódicas de los parámetros sanguíneos para evaluar la eficacia y seguridad de estos medicamentos. El parámetro que se controla más comúnmente es el índice internacional normalizado (INR), que mide la capacidad de coagulación de la sangre. Para los pacientes que toman anticoagulantes, mantener el INR dentro de un rango terapéutico es esencial para prevenir tanto hemorragias como eventos de coagulación. El rango entre 1-2, indica riesgo de trombosis, ictus o embolia; un rango entre 2-3 indica un paciente anticoagulado controlado, la cual es la meta para Fibrilación Auricular, Prótesis Valvulares biológicas, Prótesis Valvular Aórtica mecánica y Tromboembolismo venoso; por último, valores entre 2,5-3,5 son útiles en casos de Prótesis Mitril o Tricúspide mecánica, o en Prótesis múltiples; valores superiores son de alto riesgo de hemorragia. También se pueden controlar otras pruebas, como el recuento de plaquetas y los niveles de factor de coagulación, para garantizar una terapia antitrombótica adecuada. El monitoreo regular de laboratorio permite a los proveedores de atención médica ajustar las dosis y adaptar los planes de tratamiento según las necesidades individuales de los pacientes, optimizando los beneficios de los medicamentos antitrombóticos y minimizando el riesgo de efectos adversos (4, 10, 11, 14).

### **Ajustes de dosis en poblaciones especiales**

Estas poblaciones incluyen personas con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y personas de edad avanzada o con bajo peso corporal. Se reco-

mienda ajustar los regímenes de dosificación en estas poblaciones según consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. También destaca la importancia de la dosificación individualizada para optimizar la eficacia terapéutica y al mismo tiempo minimizar el riesgo de eventos adversos. Además, se deben tener consideraciones de dosificación durante el embarazo y la lactancia, enfatizando la necesidad de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio y una estrecha vigilancia (2, 16, 21).

### **Contraindicaciones y precauciones**

Las contraindicaciones absolutas son situaciones en las que la administración de antitrombóticos está estrictamente prohibida debido a la posibilidad de que se produzcan efectos adversos graves. Por otro lado, las contraindicaciones relativas reconocen que, si bien el uso de antitrombóticos puede ser posible, es necesaria precaución y una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios. Además, se tomarán en cuenta las precauciones y consideraciones especiales que deben tenerse en cuenta al recetar antitrombóticos, como poblaciones de pacientes específicas o situaciones que pueden requerir dosis modificadas o una estrecha vigilancia. Comprender estas contraindicaciones y precauciones es esencial para que los profesionales de la salud tomen decisiones informadas y garanticen la seguridad del paciente (2, 30, 31, 32).

### **Contraindicaciones absolutas**

Algunas contraindicaciones absolutas comunes incluyen hemorragia activa, hipersensibilidad conocida al agente antitrombótico, hipertensión grave no controlada, hemorragia intracraneal reciente y trastornos hemorrágicos activos importantes. Además, se debe evitar el uso de antitrombóticos en pacientes con úlcera péptica activa, EVC isquémico actual o reciente (en los últimos tres meses) o cirugía mayor reciente. El estricto cumplimiento de estas contraindicaciones es esencial para prevenir complicaciones potencialmente mortales.

### **Contraindicaciones relativas**

Condiciones como la hipertensión no controlada, el sangrado activo reciente y la disfunción hepática o renal se incluyen en esta categoría. Otras contraindicaciones relativas pueden incluir cirugías recientes o alcoholismo, donde los posibles beneficios y riesgos deben considerarse cuidadosamente antes de iniciar la terapia antitrombótica. Es fundamental que los profesionales de la salud evalúen estos factores individualmente y sopesen los posibles beneficios frente a los posibles riesgos.

## Precauciones y consideraciones especiales

Consideraciones especiales incluyen el uso de antitrombóticos en mujeres embarazadas y lactantes, así como en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Lo casos de cirrosis hepática avanzada que requiera el uso concomitante de anticoagulantes, se deberá tomar la indicación de la escala Child-Pugh: en el caso de la Warfarina, no requiere ajuste en ningún estadio, mientras los DOAC no requieren ajuste en estadio A; ajustar su dosis en estadio B y contraindicados en estadio C. Los pacientes de edad avanzada también requieren atención adicional debido a los cambios en el metabolismo de los fármacos relacionados con la edad. Otras precauciones implican interacciones medicamentosas, particularmente con medicamentos antiinflamatorios no esteroides y otros anticoagulantes. Además, los pacientes con antecedentes de alergias o reacciones de hipersensibilidad requieren un seguimiento cuidadoso al iniciar la terapia antitrombótica (Tabla 6 y 7).

**Tabla 6.** Anticoagulantes según el perfil del paciente (33)

Perfil del Paciente	Anticoagulante Oral
Fibrilación auricular Válvula mecánica Síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos Extremos de peso	Warfarina o Acenocumarina
Mayores de 75 años	Apixabán o Edoxabán
Obesidad severa (IMC 40-49Kg/m <sup>2</sup> )	Apixabán, Edoxabán o Rivaroxabán
Bajo peso corporal: 40-60Kg	Apixabán o Edoxabán
Enfermedad Renal Crónica (TFG 15-49ml/min)	Apixabán, Edoxabán o Rivaroxabán
Cirrosis Avanzada	Dabigatrán o Apixabán
Alto riesgo de sangrado gastrointestinal	Apixabán, Dabigatrán o Edoxabán
Dispepsia o reflujo gastroesofágico	Apixabán, Edoxabán o Rivaroxabán
Fibrilación auricular con alto riesgo de sangrado (HASBLED $\geq 3$ )	Apixabán, Dabigatrán o Edoxabán
Fibrilación auricular con alto riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado	Dabigatrán
Problemas de adherencia	Edoxabán o Rivaroxabán

**Tabla 7.** Dosis recomendadas según función renal (34)

	CICr >95ml/min	CICr 51-94 ml/min	CICr 31-49 ml/min	CICr 15-30 ml/min	CICr <15 ml/min o en diálisis
Apixabán	5mg/12horas	5 o 2,5mg/12 horas*			
Dabigatrán	150mg/12 horas	150mg/12 horas	150mg/12 horas	75mg/12 horas	Contraindicado
Edoxabán	60mg/día	60mg/día	30mg/día	30mg/día	Contraindicado
Rivaroxabán	20mg/día	20mg/día	20mg/día	15mg/día	15mg/día**

CICr: aclaramiento de Creatinina.

\*2,5 mg dos veces al día si: creatinina sérica  $\geq 1,5$ mg/dl, edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$ Kg.

\*\*No se recomienda el uso de Rivaroxabán en estos pacientes, a pesar de no mencionarse en las guías de actualización.

### Desarrollo e investigaciones futuros

Los desarrollos y las investigaciones futuras en el campo de los antitrombóticos son muy prometedores para mejorar los resultados de los pacientes y ampliar las opciones de tratamiento. Un área de interés es el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos, cuyo objetivo es proporcionar terapias más específicas y eficaces con efectos secundarios reducidos. Estos nuevos agentes pueden incluir (ACOD) que han mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos. Además, se están explorando avances en los sistemas de administración de fármacos para mejorar la farmacocinética y la biodisponibilidad de los medicamentos antitrombóticos. Esto incluye el uso de nanopartículas, micelas y otros enfoques innovadores para mejorar la estabilidad, liberación y orientación de los fármacos (8, 13, 19, 35, 36).

### Nuevos agentes antitrombóticos

Estudios recientes se han centrado en el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos. Estos incluyen agentes antitrombóticos recientemente desarrollados (novedosos) para pacientes embarazadas y posparto, inhibidores del factor XI o XII como anticoagulantes potencialmente más seguros, y agentes antitrombóticos que actúan sobre dianas bien establecidas como el factor Xa y la trombina. Adicionalmente, se están realizando estudios sobre los perfiles de seguridad y eficacia de los agentes antitrombóticos más importantes en desarrollo, incluyendo los Anticoagulantes Orales No Vitamina K (NOAC). La búsqueda de un anticoagulante que combine una eficacia óptima con una mínima diatesis hemorrágica aún está en curso.

## **Avances en los sistemas de administración de medicamentos**

Los avances en los sistemas de administración de fármacos se han convertido en un área importante de desarrollo en antitrombóticos. Estos sistemas tienen como objetivo mejorar la eficacia de los medicamentos, la seguridad y la comodidad del paciente. Uno de esos avances es el uso de sistemas de administración de fármacos dirigidos, que permiten la liberación del fármaco en un lugar específico y minimizan los efectos secundarios sistémicos. Además, el desarrollo de sistemas de administración de fármacos basados en nanotecnología ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos. La incorporación de sistemas inteligentes de administración de fármacos, como nanoportadores que responden a estímulos, permite la liberación controlada de fármacos en respuesta a señales fisiológicas específicas. Los avances en los sistemas de administración transdérmica de fármacos ofrecen una vía de administración conveniente y no invasiva para los fármacos antitrombóticos. Estos avances en los sistemas de administración de fármacos tienen un gran potencial para optimizar los resultados terapéuticos de los tratamientos antitrombóticos, lo que conduce a mejores resultados para los pacientes y una mejor atención sanitaria.

### **Conclusión**

Los antitrombóticos desempeñan un papel crucial en la prevención y el tratamiento de eventos tromboembólicos. Los agentes antiplaquetarios y anticoagulantes son los dos tipos principales de antitrombóticos y se dirigen a diferentes aspectos del proceso de coagulación. Estos medicamentos actúan inhibiendo la activación plaquetaria, los factores de coagulación y promoviendo la fibrinólisis. Se utilizan en diversas situaciones, incluida la prevención de eventos tromboembólicos, el tratamiento de trastornos tromboembólicos y el manejo perioperatorio. Sin embargo, es importante ser consciente de los posibles efectos secundarios y reacciones adversas de los antitrombóticos, como complicaciones hemorrágicas, reacciones alérgicas e interacciones medicamentosas. Puede ser necesario un seguimiento regular y ajustes de dosis, especialmente en poblaciones especiales. Si bien existen ciertas contraindicaciones y precauciones asociadas con estos medicamentos, la investigación en curso se centra en el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos y avances en los sistemas de administración de fármacos. En general, los antitrombóticos desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de la salud cardiovascular y en la prevención de complica-

ciones potencialmente mortales asociadas con la coagulación anormal.

**Conflictos de intereses:** ninguno.

**Financiación:** ninguna.

**Correspondencia electrónica:** cgmarinortega@gmail.com.

## Referencias

1. Altaf F, Wu S, Kasim V. Role of Fibrinolytic Enzymes in Anti-Thrombosis Therapy. *Front Mol Biosci.* 2021 May 28;8:680397. doi: 10.3389/fmolb.2021.680397.
2. Li T, Yuan D, Yuan J. Antithrombotic Drugs-Pharmacology and Perspectives. In: Wang, M. (Ed.) *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery. Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020; 1177. Springer.
3. Undas A, Natorska J. Improving fibrinolysis in venous thromboembolism: impact of fibrin structure. *Expert Rev. Hematol.* 2019; 12 (8): 597-607. doi: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1627193>
4. Weitz J, Chan N. Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism. *The American Society of Hematology.* 2020; 135 (5): 351-359. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000919>
5. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. 2020;75(23):2950-73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720350087>
6. Dimitropoulos G, Rahim SMZ, Moss AS, Lip GYH. New anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: what the future holds. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Jan;27(1):71-86. doi: 10.1080/13543784.2018.1416090
7. Little DHW, Robertson T, Douketis J, Dionne JC, Holbrook A, Xenodemetropoulos T, Siegal DM. Management of antithrombotic therapy after gastrointestinal bleeding: A mixed methods study of health-care providers. *J Thromb Haemost.* 2021 Jan;19(1):153-160. doi: 10.1111/jth.15111.
8. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev.* 2021 Jan;45:100694. doi: 10.1016/j.blre.2020.100694.
9. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9):2118-2122. doi: 10.1111/jth.14960.
10. Haffouz A, Gargouri A & Basma H. Antiplatelet agents: an overview. *J. Arab Soc. Med. Res.* 2023; 18: 13-25. doi: 10.4103/jasmr.jasmr\_35\_22
11. Liampas I, Chlinos A, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Assessment of the reporting quality of RCTs for novel oral anticoagulants in venous thromboembolic disease based on the CONSORT statement. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Nov;48(4):542-553. doi: 10.1007/s11239-019-01931-9.
12. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 May;19(5):333-352. doi: 10.1038/s41573-020-0061-0. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32132678.
13. Montinari MR, Minelli S. From ancient leech to direct thrombin inhibitors and beyond: New from old. *Biomed Pharmacother.* 2022 May;149:112878. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112878.

14. Zhang L, Li Z, Ye X, Chen Z, Chen ZS. Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs. *Drug Discov Today*. 2021 Oct;26(10):2282-2302. doi: 10.1016/j.drudis.2021.04.023
15. Chen Y, Hong J, Zhong H, Zhao Y, Li J, Shen W, Luo X, Shi H, Hu L, Liu J, Gao W. IL-37 Attenuates Platelet Activation and Thrombosis Through IL-1R8 Pathway. *Circ Res*. 2023 Apr 28;132(9):e134-e150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321787.
16. Osuch E, Rasakanya T. Pharmacology and therapeutic uses of antiplatelet drugs. *S. Afr. Gen. Pract*. 2020;1 (3)1: 101-104. doi: <https://doi.org/10.36303/SAGP.2020.3.0025>
17. Soriano E, Gibbins J, Hughes C. Targeting platelet inhibition receptors for novel therapies: PECAM-1 and G6b-B. *Platelets*. 2021; 32 (6): 761-769. doi: 10.1080/09537104.2021.1882668
18. Tscharre M, Michelson AD, Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 May;25(3):191-200. doi: 10.1177/1074248419899314.
19. Chan N, Weitz J. Antithrombotic Agents. *New Directions in Antithrombotic Therapy. Circulation Research*. 2019; 124 (3): 426-436. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313155>
20. Hogwood J, Mulloy B, Lever R, Gray E, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update. *Pharmacol Rev*. 2023 Mar;75(2):328-379. doi: 10.1124/pharmrev.122.000684.
21. Masotti L, Campanini M. Pharmacology of new oral anticoagulants: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics. *Ital J Med [Internet]*. 2013 Dec. 24 [cited 2024 May 20];7(s8):1-7. Available from: <https://www.italjmed.org/ijm/article/view/itjm.2013.s8.1>
22. Shnyder N, Petrova M, Bochanova E, Zimnitskaya O, Savinova A, Pozhilenkova E, et al. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants [Internet]. *Pharmacogenetics. IntechOpen*; 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen>.
23. Chiang YC, Wu YS, Kang YF, Wang HC, Tsai MC, Wu CC. 3,5,2',4'-Tetramethoxystilbene, a fully methylated resveratrol analog, prevents platelet aggregation and thrombus formation by targeting the protease-activated receptor 4 pathway. *Chem Biol Interact*. 2022 Apr 25;357:109889. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109889.
24. Liu Y, Xin G, Li F, Wang Y, Li S, Dong Y, Zhang K, Feng L, Zhang B, Huang W. SIRT6 inhibits platelet activation and thrombosis by regulating PCSK9/MAPK signaling. *Research Square*; 2023; doi: 10.21203/rs.3.rs-2503959/v1
25. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018 Apr;16(4):652-662. doi: 10.1111/jth.13957.
26. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Fanikos J, Fenninger RB, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Hendrie P, Lee AI, Lee JT, Mann J, McMahon B, Millenson MM, Morton C, Ortel TL, Ozair S, Paschal R, Shattil S, Siddiqi T, Smock KJ, Soff G, Wang TF, Williams E, Zakarija A, Hammond L, Dwyer MA, Engh AM. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1289-1303. doi: 10.6004/jnccn.2018.0084.
27. Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf*. 1994 May;10(5):381-94. doi: 10.2165/00002018-199410050-00003.
28. Ibrahim MA, Masoud HMM. Purification and characterization of thrombin from camel plasma: interaction with camel tick salivary gland thrombin inhibitor. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023 Jan 23;21(1):7. doi: 10.1186/s43141-023-00464-2.

29. Mehuys E, De Backer T, De Keyser F, Christiaens T, Van Hees T, Demarche S, Van Tongelen I, Boussey K. Prevalence and management of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antithrombotics in ambulatory care. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Aug;88(8):3896-3902. doi: 10.1111/bcp.15288.
30. Dager WE, Trujillo TC, Gilbert BW. Approaches to Precision-based Anticoagulation management in the critically ill. *Pharmacotherapy*. 2023 Nov;43(11):1221-1236. doi: 10.1002/phar.2868.
31. Dager WE, Ansell J, Barnes GD, Burnett A, Deitelzweig S, Minichiello T, Triller D, Kaatz S. "Reduce the Likelihood of Patient Harm Associated with the Use of Anticoagulant Therapy": Commentary from the Anticoagulation Forum on the Updated Joint Commission NPSG.03.05.01 Elements of Performance. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2020 Mar;46(3):173-180. doi: 10.1016/j.jcjq.2019.12.004.
32. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, Fatima A, Kar I, Khuwaja S, Memon UA, Kumari V, Puri P, Aslam ZM, Elder Z, Varrassi G, Paladini A, Khatri M, Kumar S, Muzammil MA. Individualizing Medicinal Therapy Post Heart Stent Implantation: Tailoring for Patient Factors. *Cureus*. 2023 Aug 23;15(8):e43977. doi: 10.7759/cureus.43977.
33. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, Coluccio V, Marrazzo A, Athanasiou A, Di Girolamo M, Cappi C, Marietta M, Capitelli M. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther*. 2023 Jan;40(1):41-66. doi: 10.1007/s12325-022-02333-9.
34. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
35. Abouhoussein DMN, Bahaa El Din Mahmoud D, Mohammad F E. Design of a liquid nano-sized drug delivery system with enhanced solubility of rivaroxaban for venous thromboembolism management in paediatric patients and emergency cases. *J Liposome Res*. 2019 Dec;29(4):399-412. doi: 10.1080/08982104.2019.1576732.
36. Lichota A, Szewczyk EM, Gwozdziński K. Factors Affecting the Formation and Treatment of Thrombosis by Natural and Synthetic Compounds. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 27;21(21):7975. doi: 10.3390/ijms21217975.